

Il ruolo della linfadenectomia nella chirurgia del cancro dell'esofago

A. RUOL, C. RIZZETTO, C. CASTORO¹, M. CAGOL¹, R. ALFIERI¹, S. MICHIELETTA, C. TOSOLINI, G. ZANCHETTIN, G. ZANINOTTO, E. ANCONA

Clinica Chirurgica III, Dipartimento di Scienze Gastroenterologiche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova

¹ Chirurgia Oncologica, Istituto Oncologico Veneto (IOV), IRCCS, Padova

SUMMARY: The role of lymphadenectomy in esophageal cancer surgery.

A. RUOL, C. RIZZETTO, C. CASTORO, M. CAGOL, R. ALFIERI, S. MICHIELETTA, C. TOSOLINI, G. ZANCHETTIN, G. ZANINOTTO, E. ANCONA

Objective: The rising incidence of esophageal adenocarcinoma represents a real increase in disease burden, associated with a poor prognosis at 5 year after surgery. Our aim was to study the potential benefit of lymphadenectomy in the surgical treatment for esophageal cancer.

Methods: The study population included all patients with cancer of the intrathoracic esophagus and of the gastro-esophageal junction who underwent R0 esophago-gastric resection between 1992 and 2007.

Results: 643 patients were included. Median number of nodes removed was 18 (IQR 14-25). There were 110 patients with stage I (17.1%), 199 stage II (31%), 210 stage III (32.6%) and 50 stage IV (7.8%). The overall 5-year survival rate was 27.7%. The lymph node involvement was a significant negative predictor of survival (41.5% for pN0 patients versus 12.7% for pN1 patients, $p < 0.05$) and, among the latter group of patients, the involvement of the celiac nodes determined a worse prognosis (6.5% versus 15%, $p < 0.05$). The optimal threshold predicted by ROC analysis for the survival benefit of a more extended lymphadenectomy was removal of a minimum of 17 nodes. At multivariate analysis, the independent predictors of survival were the presence of nodal metastasis, the number of involved nodes, and patient's age.

Conclusions: The extension of the lymphadenectomy is a key point in the surgical treatment of esophageal cancer. To maximize this survival benefit, a minimum of 17 regional lymph nodes must be removed.

KEY WORDS: esophagus, cancer, lymphadenectomy, prognosis.

Scopo

L'incidenza del cancro dell'esofago e della giunzione esofago-gastrica è quella con il maggior tasso di crescita rispetto a tutti gli altri tipi di neoplasia nel mon-

do occidentale e la sesta più comune causa di morte per cancro (1, 2). La prognosi complessiva a 5 anni si attesta tra il 6-15% e tra il 15% ed il 40% dopo chirurgia radicale (3). Anche se ormai è prassi comune il trattamento multimodale del cancro dell'esofago, che prevede un trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante per i pazienti con un cancro localmente avanzato, la resezione chirurgica è il trattamento di riferimento per i pazienti con cancro dell'esofago in stadio potenzialmente reseccabile. È ancora motivo di discussione, peraltro, l'estensione ed i relativi benefici della linfadenectomia durante l'esofagectomia (4, 5). Scopo di questo studio è stato quello di valutare la relazione tra l'estensione della linfadenectomia e la sopravvivenza.

Metodi

Studio retrospettivo dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con resezione completa (R₀) per cancro dell'esofago intratoracico e del cardias, operati tra il 1992 ed il 2007. Sono stati esclusi i pazienti con la neoplasia a carico dell'esofago cervicale, o che presentassero metastasi viscerali a distanza.

Risultati

In totale 643 pazienti sono stati sottoposti ad resezione esofago-gastrica durante il periodo considerato. Le caratteristiche cliniche ed istopatologiche sono riassunte nella Tabella 1. Poco più del 50% non presentava interessamento linfonodale all'esame istologico. Il numero mediano di linfonodi esaminati è stato di 18 (IQR 14-25). La sopravvivenza a 5 anni è del 27.7% ed è simile nei pazienti che hanno ricevuto, o meno, un trattamento neoadiuvante (28.4% versus 26.2%, $p = n.s.$). La presenza di un interessamento linfonodale determina un peggioramento della prognosi, indipendentemente dallo stadio pT: a 5 anni è vivo il 41.5% dei pazienti con sta-

Corrispondenza Autore:
Dott. Alberto Ruol
c/o Clinica Chirurgica III
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova
E-mail: alberto.ruol@unipd.it

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE CLINICHE E ISTOPATOLOGICHE.

Età mediana (IQR)	62.4 (54.8-69.2)
Sesso (M/F)	523/120
pT0	99 (15.4%)
pT1	103 (16%)
pT2	124 (19.3%)
pT3	294 (45.7%)
pT4	23 (3.6%)
p N-	325 (50.4%)
p N+	318 (49.6%)
pStadio 1	110 (17.1%)
pStadio 2	199 (31%)
pStadio 3	210 (32.6%)
pStadio 4	50 (7.8%)
Numero linfonodi esaminati, mediana (IQR)	18 (14-25)
Numero linfonodi esaminati (≤ 17 versus > 17)	295/348
Numero linfonodi metastatici, mediana (IQR)	0 (0-3)
Rapporto numero linfonodi metastatici su linfonodi esaminati	
≤ 10	425
> 10	218
Istologia	
Adenocarcinoma	284 (44.2%)
Epidermoide	359 (55.8%)
CTRT pre	
No	425 (66.1%)
Sì	218 (33.9%)

dio pN0, rispetto al 12.7% nei pazienti con stadio pN1 ($p < 0.0001$). In quest'ultimo gruppo di pazienti, la presenza di metastasi linfonodali a livello del tripode celiaco rispetto a qualsiasi altra sede linfonodale periesofagea e/o perigastrica, comporta un significativo peggioramento della prognosi a 5 anni (6.5% versus 15%, $p = 0.005$). La relazione tra il numero totale di linfonodi asportati e lo stadio patologico è mostrata nella Tabella 2. Si può notare un evidente effetto di *stage migration* verso categorie di pTNM più alte parallelamente all'aumento dei linfonodi resecati ($p = 0.0002$). Per determinare il numero di linfonodi che devono essere rimossi per ottenere il massimo beneficio in termini di sopravvivenza, è stata eseguita una *ROC analysis* usando come variabile continua il numero di linfonodi asportati. Il miglior cut-off è risultato essere di 17 linfonodi rimossi. Questa soglia (≤ 17 versus > 17) porta ad una sensibilità di 0.497 e ad una specificità di 0.60 e porta ad un miglioramento significativo della prognosi a 5 anni (32.5% versus 23.5%, $p = 0.003$). Inoltre, mediante analisi univariata sono state valutate 8 variabili in relazione alla sopravvivenza (Tabella 3). All'analisi multivariata si dimostravano significativi fattori predittivi di sopravvivenza il numero di linfonodi metastatici ($p < 0.0001$), l'interessamento linfonodale ($p < 0.0035$) e l'età del paziente (≥ 65 versus < 65 anni, $p = 0.006$).

Conclusioni

La natura retrospettiva di questo studio rende necessaria una certa cautela nell'interpretazione dei dati. Innanzitutto, sono stati valutati pazienti sottoposti, o meno, a trattamento neoadiuvante, ed i pazienti con stadio pN1 hanno ricevuto spesso un trattamento adiuvante. Ciononostante, va sottolineato che una miglior linfoadenectomia permette una miglior stadiazione del paziente operato: questo studio è un forte richiamo al fatto che il numero di linfonodi asportati è il solo fat-

TABELLA 2 - RELAZIONE TRA NUMERO TOTALE DI LINFONODI ASPORTATI E STADIO PATOLOGICO.

Numero linfonodi	0-10	11-15	16-20	21+
Numero pazienti	88	137	185	233
Stadio patologico*				
0	13 (14.8)	19 (13.9)	26 (14)	18 (7.7)
1	20 (22.7)	27 (19.7)	35 (18.9)	26 (11.2)
2	29 (33)	46 (33.6)	86 (34.1)	61 (26.2)
3	21 (23.9)	32 (23.4)	52 (28.1)	106 (45.5)
4	5 (5.6)	13 (9.5)	9 (4.9)	22 (9.4)

* Dati espressi come n (%).

TABELLA 3 - ANALISI MULTIVARIATA DI SOPRAVVIVENZA.

	p	Risk ratio (95% intervallo di confidenza)
pT (3-4 vs 0-1-2)	0.11	/
pN (1 vs 0)	0.0035	1.4 (1.1 – 1.7)
Età (≥65 anni vs <65 anni)	0.006	1.3 (.1 – 1.5)
Numero linfonodi metastatici	<0.0001	1.1 (1 – 1.1)
Numero linfonodi esaminati (≤17 vs >17)	0.22	/
Rapporto numero linfonodi metastatici su linfonodi esaminati (≤10% vs >10%)	0.78	/
Sesso	0.76	/

tore prognostico che può essere modificato dal chirurgo. In un'era in cui l'esofagectomia può essere eseguita con un tasso di mortalità accettabile, l'enfasi deve essere spostata sulla necessità di eseguire una procedura adeguata dal punto di vista oncologico.

Bibliografia

1. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:142-6.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:43-66.
3. Refaely Y, Krasna MJ. Multimodality therapy for esophageal cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82:729-46.
4. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg* 2008; 248:549-56.
5. Altorki NK, Zhou XK, Stiles B, Port JL, Paul S, Lee PC, Mazumdar M. Total number of resected lymph nodes predicts survival in esophageal cancer. *Ann Surg* 2008;248:221-6.